

**Veränderungen des fibrinolytischen
Potentials nach
Konservenblutübertragungen**

Ingeborg Dücker

1965

Aus der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main
Kommissarischer Direktor : Prof. Dr. A. W. Schwenzer

VERÄNDERUNGEN DES FIBRINOLYTISCHEN POTENTIALS NACH
KONSERVENBLUTÜBERTRAGUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Ingeborg Dücker
aus Bremen

Frankfurt a.M. 1965

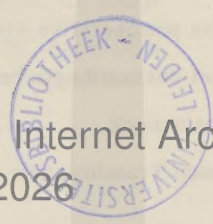
Dekan : Professor Dr. H. Frick

Referent ; Professor Dr. A. W. Schwenzer

Korreferent ; Professor Dr. O. Käser

Mündliche Prüfung ; 28. April 1965

- I. Einleitung
- II. Die Faktoren des fibrinolytischen Systems und die physiologische Bedeutung der Fibrinolyse
- III. Die pathologische Bedeutung der Fibrinolyse
 - 1. bei geburtshilflichen Komplikationen
 - 2. bei bösartigen Tumoren
 - 3. bei Lebererkrankungen
 - 4. die postoperative Fibrinolyse
 - 5. bei haemorrhagischen Diathesen
 - 6. im Schock
 - 7. nach Transfusionen
- IV. Eigene Untersuchungen
 - A. Methoden
 - B. Ergebnisse
- V. Diskussion



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. Einleitung

Bei unverträglichen Bluttransfusionen kann es zu haemorrhagischen Diathesen oder sogar zu massiven Blutungen kommen. (11, 51, 59, 90) Die Ursache ist in einer Hypofibrinogenaemie zu suchen. Durch inkompatible Transfusionen wird eine Steigerung der Gerinnungstendenz herbeigeführt; als Folge davon tritt eine intravasale Gerinnung ein, die zur Defibrinierung führt. Nach Friesen (51) spielt aber auch die Aktivierung des fibrinolytischen Systems eine Rolle, so daß es durch Zusammenwirken beider Faktoren zu einem schwerwiegenden Fibrin - und Fibrinogenverlust kommt. Auch nach Gabe von Fibrinogen - und Thrombozytenkonserven wurden Fibrinolysesteigerungen beobachtet. (14) Es liegt also die Frage nahe, wie sich das fibrinolytische System bei Bluttransfusionen ohne Unverträglichkeiten im A-B-O- und Rh - System verhält.

Bevor über eigene Untersuchungen berichtet wird, sollen zunächst die Faktoren und die Vorgänge der Fibrinolyse dargestellt werden, sowie ihre klinische Bedeutung.

II. Die Faktoren des fibrinolytischen Systems

1.) Profibrinolysin, auch Plasminogen genannt, stellt die inaktive Vorstufe des Fibrinolysins dar und findet sich im menschlichen Plasma. Es ist ein Globulin, säure- und hitzebeständig bis 56 Grad und löslich in physiologischer Kochsalzlösung. Nach Ultrazentrifugierung findet man es in der III. Cohn'schen Fraktion. (125) Koller (71) berichtet, daß Profibrinolysin an Fibrin adsorbiert wird. Eine Spontanaktivierung zu Fibrinolysin tritt bei Aufbewahrung über Stunden bei Zimmertemperatur ein. (43)

2.) Fibrinolysin, (Plasmin) entsteht durch Aktivierung des Profibrinolysins und findet sich ebenfalls in der Cohn'schen Fraktion III. Es ist hitzeempfindlich aber kältestabil. (56) Das Wirkungsoptimum gibt Halse (56) bei pH 6,6 - 6,8 an. Fibrinolysin wirkt nicht nur spezifisch auf Fibrin, sondern auch auf Fibrinogen, wenn auch in geringerem Grade. Dabei soll als Spaltprodukt ein gerinnungshemmender Stoff entstehen, der die Fibrinogen - Fibrinumwandlung inhibiert. (38) Weiterhin werden Gelatine und Kasein, ebenso Faktor V, VII und VIII angegriffen. (23, 64, 104) Die Adsorption von Fibrinolysin an Fibrin bewirkt, daß Fibrinogen erst bei wesentlich höherem Blutfibrinolysinspiegel angegriffen wird als Fibrin. Antifibrinolysin wird durch diese Adsorption gehemmt. Nach Christensen (24) ist Fibrinolysin nicht mit Trypsin identisch. Trypsin vermag Kasein nach maximaler Einwirkung

von Fibrinolysin noch weiter zu spalten. Fibrinogen und Gelatine werden von Trypsin schneller verdaut als Fibrin, während Fibrinolysin zu Fibrin die größte Affinität aufweist. (36)

3.) Antifibrinolysin besteht aus mehreren Hemmstoffen.

McFarlane (82) weist einen hitzelabilen Inhibitor nach, der von Chloroform angegriffen wird, ebenso von Aether und Aceton. Daneben kommt noch ein hitzestabiler Inhibitor vor, dessen eine Komponente zu den γ -Globulinen gehört, die andere zu den α -Globulinen zählt. Der α -Inhibitor wirkt besonders auf streptokinaseaktivierten Proaktivator. (9, 125) Nach Sherry (123) findet sich auch in den Thrombozyten ein Hemmstoff. Astrup (8) isoliert einen weiteren Inhibitor aus Ochsenlunge, das "Pulmin". Eine Fibrinolysehemmung nach Steigerung der Blutfette wird von Greig (54) und Clifton (26) beschrieben. Als nicht körpereigene Inhibitoren sind bekannt: die ϵ -Aminocapronsäure (93), Protaminsulfat (83), zwei Hemmstoffe, die aus Sojabohnen gewonnen werden, sogenannte Sojabohneninhibitoren (133) und Trasylol. (131)

4.) Aktivatoren

Die Aktivierung von Profibrinolysin und Fibrinolysin kann grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen:

- a. durch Aktivierung eines Proaktivators zum Aktivator
- b. durch Zerstörung von Antifibrinolysin.

Zu a.

Der Proaktivator (Profibrinolysäkinase) ist als Globulin im Blut vorhanden, (92) Lysokinasen überführen ihn in den Aktivator (Fibrinolysokinase). Dieser ist gegenüber Hitze und Säure weniger beständig als der Proaktivator (127). Die Fibrinolysokinase aktiviert ihrerseits Profibrinolysin zu Fibrinolysin. (36)

Lysokinasen werden bei Zellläsionen, Tonusänderungen der vegetativen Steuerung, Zellstoffwechselstörungen frei und treten spontan beim längeren Stehenlassen von Blut auf. Verschiedene Bakterienstämme liefern ebenfalls Lysokinasen. 1933 zeigten Tillet und Garner (137), daß einige Stämme haemolysierender Streptokokken eine fibrinolysesteigernde Wirkung haben. Sie nannten den wirksamen Faktor damals "streptococcal fibrinolysin". 1945 schlug Christensen (24) den Namen "Streptokinase" vor, der heute gebräuchlich ist. Auch in Clostridien, Escherichia coli und Schlangengift wurden Lysokinasen nachgewiesen. (69, 109, 152) Pyrogene, Allergene und Antigene haben ebenfalls Lysokinasenwirkung. (27, 42)

Fibrinolysokinasen: Die plasmatische Fibrinolysokinase entsteht durch Aktivierung des Proaktivators. Astrup und Permin (7) haben in verschiedenen Geweben einen Gewebeaktivator, Fibrinokinase, nachgewiesen, der auch als Fibrinolysokinase wirkt. Beim Menschen findet er sich vor allem in der Lunge, Niere, Nebenniere, Prostata und im Uterus, weniger dagegen in Leber und Milz. Er ist an

Zelleiweiss gebunden und nicht von Chloroform angreifbar. Da er wasserunlöslich ist bleibt seine Wirkung lokal beschränkt.(127) Sein Wirkungsoptimum liegt bei 20-29Grad. (4, 5) Tränenflüssigkeit, Milch, Urin und Speichel enthalten ebenfalls Fibrinolysokinasen, die vom Gewebeaktivator verschieden sind.(5, 9) Auch Trypsin hat eine fördernde Wirkung auf die Fibrinolyse.(125) Im menschlichen Plasma ist diese aber gehemmt durch ein Antitrypsin das an Fibrinolysin adsorbiert ist, daher erfolgt die Aktivierung durch Trypsin im Menschenblut langsamer als im Rinder- oder Hundeblut.(70) Eine autokatalytische Aktivierung durch Fibrinolysin beschreibt Sherry.(125) Dausset (33) zeigte 1956 daß eine Verdünnung des Plasmas mit physiologischer Kochsalzlösung die Fibrinolyse fördert und zwar durch Verdünnung des Inhibitors bis zur unwirksamen Konzentration.

Die Aktivierung von Profibrinolysin zu Fibrinolysin ist eine stöchiometrische Reaktion (8, 92), während die Aktivierung durch Trypsin, Plasmin, Urokinase und Streptokinase katalytisch erfolgt.(27)

Zu b.

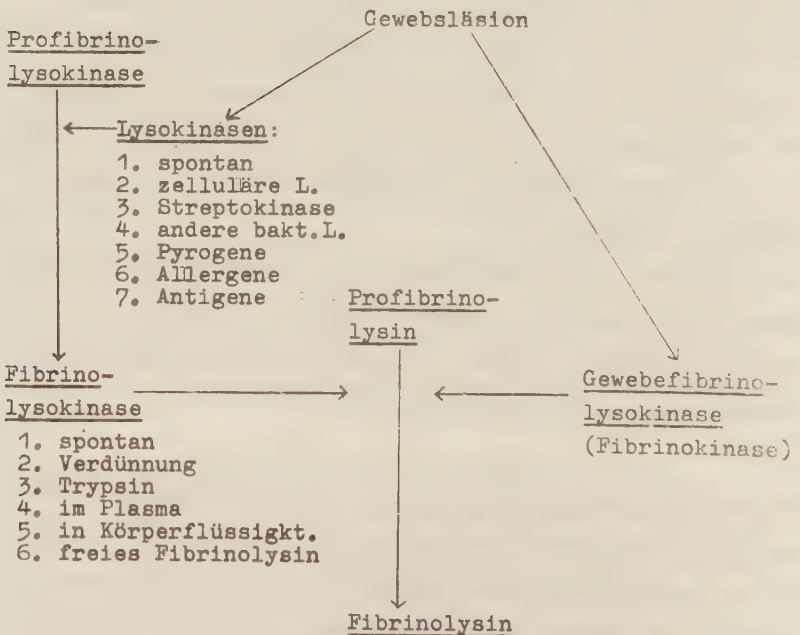
Die aktivierende Wirkung des Chloroforms beruht auf einer Zerstörung des Antifibrinolysins.(24) Der genaue Mechanismus der Aktivierung durch Staphylokinase ist noch nicht bekannt.(79) Sherry (125) nimmt einen ähnlichen Mechanismus wie bei der Aktivierung durch Chloroform an. Das ph-Optimum der Reaktion liegt bei 6,1.(36) Sie ist temperatur-

abhängig, das heißt, sie verläuft bei niederen Temperaturen langsamer. (78)

Astrup (9) unterscheidet zwei Mechanismen der Aktivierung:

1. lokale Reaktion: durch Freiwerden von Gewebeaktivator bei Gewebsläsion
2. allgemeine Reaktion: durch Aktivierung des Proaktivators im Blut.

Schema 1



Die Bedeutung der normalen Fibrinolyse.

Das fibrinolytische System ist als Antagonist des Gerinnungssystems zu betrachten. (57, 58) Die physiologische Bedeutung besteht vor allem in der Verhinderung bindegewebiger Organisation intravasaler Thromben. Cooper (30) vermutet einen Zusammenhang zwischen einem Versagen der Fibrinolyse und der Entstehung der Arteriosklerose durch Fibrinablagerung. Nach Astrup (9) spielt der Urinaktivator eine Rolle bei der Auflösung der Fibringerinnsel in den Nierenkanälchen und den ableitenden Harnwegen.

Bei Gesunden hat Ratnoff (103) unter normalen Umständen in 93% aller Fälle eine Lysezeit von drei Tagen oder länger beobachtet. Er findet eine allgemein verstärkte Fibrinolyse bei Frauen während der Menstruation. Nach Albrechtsen (5) ist aber nur im Menstrualblut selbst eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität nachweisbar, bei normaler Lysezeit des Venenblutes. Medikamentös ist die Fibrinolyse durch Adrenalin (17, 56, 74), Veritol, Pervitin, Stryphnon, Thyroxin, Priscol (36) auslösbar, während Parasympathikomimetika wie Acetylcholin und Prostigmin hemmend wirken (56) ebenso Cortison. (74, 128) Auch nach Antikoagulantien - therapie mit Heparin oder Marcumar wird eine Steigerung der Fibrinolyse beobachtet. (56) Nach Stamm und Witte (127, 151) verschiebt sich dabei das Gleichgewicht zwischen Fibrinolyse und Gerinnung zugunsten der Fibrinolyse.

Korawitz (91) berichtet über eine Fibrinolyse im Blut

plötzlich Verstorbener. Nach Halse (56) tritt diese aber nur in Fällen von postmortaler Blutzirkulation ein, also bei Erstickung und Verblutung, nicht dagegen bei Sekundenherztod. Berg (15) bestätigt seine Ergebnisse. Er führt dieses Verhalten zurück auf eine postmortale Adrenalin-ausschüttung, die eine Erhöhung des Phosphatidspiegels bedingt. Die Phosphatide adsorbieren das Antifibrinolytin und rufen so eine Erhöhung der Fibrinolyse hervor. Die Ungerinnbarkeit des Leichenblutes ist also in solchen Fällen auf eine Lyse der primär entstandenen Koagel zurückzuführen, nicht, oder nur in ganz seltenen Fällen auf eine Fibrinogenolyse.

Bierstedt (16) zeigte, daß es sich um eine unspezifische Reaktion handelt, ohne Zusammenhang mit lokalen Krankheitsherden. Halse (56) stellt bei Untersuchungen an sterilen Punktionen, wie Ascites, Haematom, Pleura- und Kniegelenkserguss, in allen untersuchten Fällen eine hohe fibrinolytische Aktivität fest. Das Flüssigbleiben von Blut in serösen Körperhöhlen beruht also auf einer Defibrinierung mit Fibrinolyse (36).

III. Die pathologische Bedeutung der Fibrinolyse

Ein pathologischer Anstieg der gesamtfibrinolytischen Aktivität kann bei verschiedenen Krankheiten nachgewiesen werden. Er ist bedingt, entweder durch das Auftreten freien Fibrinolysins (84), oder durch den Anstieg der Aktivatoren. (126) Es tritt also eine Verschiebung auf in dem Gleichgewicht Fibrinolysin - Antifibrinolysin zugunsten des Fibrinolysins bzw. des Profibrinolysins. Dabei bleibt die Einwirkung des Fibrinolysins nicht auf Fibrin beschränkt, auch Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren werden angegriffen. (127) Besonders häufig wird dies beobachtet bei geburts-hilflichen Komplikationen, wie Abruptio placentae (21, 65, 66, 89, 117, 145, 111), bei intrauterinem Fruchttod (61, 112, 114), bei Schwangerschaftstoxikose (20, 129) und Fruchtwasserembolie. (2, 107, 110, 144) Weiterhin bei metastasierenden Carcinomen (134, 135, 136), bei Lebererkrankungen (103), nach Operationen, besonders nach Lungenoperationen (84), bei haemorrhagischen Diathesen (141), im Schock (26, 116), nach inkompatiblen Transfusionen (51) und bei einigen Blutkrankheiten, z. B. Polycythaemia vera (18) und Leukaemie. (31, 102) Über eine gesteigerte Fibrinolyse wird auch bei Ganzkörperbestrahlung im Tierversuch (28), bei körperlicher Anstrengung (17), Splenomegalie (46) und Morbus Boeck (99) berichtet.

Stefanini (129) teilt diese hyperfibrinolytischen Zustände in zwei Gruppen ein:

1. Akute Fibrinolyse: bei Schock, Transfusion, Operation, geburtshilflichen Komplikationen.
2. Chronische Fibrinolyse: bei Leukaemie, Lebererkrankungen, metastasierendem Carcinom.

Die chronische Fibrinolyse tritt meistens erst nach Zahnextraktionen oder dergleichen in Erscheinung, sie ruft starke Blutungen hervor. Demgegenüber äußert die akute Fibrinolyse sich als plötzliche Purpura fibrinolytica. Eine Therapie solcher Zustände ist mit hohen Dosen Fibrinogen, ACTH und Cortison möglich, sowie mit Trasylol (131) und ϵ -Aminocaprinsäure. (51, 74, 93, 129)

1.) Die Fibrinolyse bei geburtshilflichen Komplikationen.

a. Normale Geburt und Schwangerschaft.

Nach Niesert (96) tritt eine Stunde post partum regelmäßig eine gesteigerte Fibrinolyse auf, die etwa bis zum 7. Wochenbettstag anhält. Parallel dazu beobachtet er einen Abfall des Fibrinogens, das erst mit dem Nachlassen der Fibrinolyse seine Ausgangswerte wieder erreicht. Auch Hodgkinson (61) stellt ein solches Verhalten fest. 1957 sind von Elsner (43) eine Reihe von Untersuchungen über das Verhalten der Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt durchgeführt worden. Danach ist in den ersten Monaten der Schwangerschaft eine weitgehend konstante fibrinolytische Aktivität vorhanden; etwa ab dem 7. Schwangerschaftsmonat bis zum Beginn der Geburt steigt diese an, ohne dass es jedoch zu einer Spontanfibrinolyse kommt. Das Antifibrinolysin fällt

ab bis zum 6. Monat und zeigt dann eine steigende Tendenz. Unter der Geburt beobachtet er einen Abfall der gesamt-fibrinolytischen Aktivität und einen Anstieg des Inhibitors. Am 8. bis 10. Wochenbettstag kehren beide Faktoren wieder zu ihrem Ausgangswert zurück. Ratnoff (108) kommt zu den gleichen Ergebnissen. Niesert (97) beobachtet dagegen in zwei Fällen nach normaler Geburt eine starke Nachblutung, mit erhöhter fibrinolytischer Aktivität. Er führt diese auf eine Alteration des autonomen Nervensystems im Sinne einer " Stress - Reaktion " zurück.

. Die pathologische Geburt.

1901 hat de Lee (35) zwei Fälle von tödlicher postpartaler Blutung beschrieben. Er vermutete schon damals einen Zusammenhang mit einer Gerinnungsstörung. Dieckmann (39) gelang es 1936 bei einem Fall von Ablatio placentae eine Abnahme des Fibrinogens nachzuweisen. Seitdem wird auch bei anderen geburtshilflichen Komplikationen öfter eine solche Hypo- der Afibrinogenaemie nachgewiesen, dabei findet sich häufig gleichzeitig eine gesteigerte Fibrinolyse.

Abruptio placentae.

Der Fibrinogenmangel bei gleichzeitiger Placentalösung wird von Schneider (120) auf eine intravasale Gerinnung zurückgeführt. Er findet sowohl in der Placenta als auch in der Dezidua relativ hohe Thrombokinasewerte (119) und vermutet eine Einschwemmung von Thromboplastin aus der Placenta in die mütterliche Blutbahn. Er nimmt an, daß diese Einschwem-

mung dadurch begünstigt wird, daß das retroplacentare Haematom nicht abfließen kann und die wirksamen Substanzen in die mütterliche Blutbahn eingepresst werden. Auch Page (100) ist dieser Ansicht. Eine gesteigerte Fibrinolyse wurde in 12 Fällen nachgewiesen. (21, 65, 66, 67, 89, 112, 117, 145) Von den zwölf beschriebenen Fällen verliefen 8 tödlich. Weiner (145) fand in einem Fall einen Couvelaire-Uterus. Roemer (117) deutet die Fibrinolysinsteigerung als einen Abwehrmechanismus gegen die intravasale Gerinnung.

Intrauteriner Fruchttod.

Bei intrauterinem Fruchttod kommt es recht häufig zu Hypofibrinogenaemien. (12, 19, 62, 105, 111, 112) Besonders häufig tritt diese auf bei Rh - Unverträglichkeit zwischen Mutter und Kind. (12, 61, 67, 111, 112, 114, 130) Von verschiedenen Autoren wird über eine gleichzeitig gesteigerte Fibrinolyse berichtet. (45, 48, 61, 112, 114, 129) Während Revol (114) die Fibrinolyse nicht auf eine Rh - Sensibilisierung zurückführt, vermutet Stefanini (129), daß sie durch eine Hyperergie bedingt ist. Auffällig ist auf jeden Fall, daß der Anstieg der fibrinolytischen Aktivität zusammenfällt mit dem höchsten Anstieg des Rh - Antikörpertiters. (45)

Fruchtwasserembolie.

Auch eine Afibrinogenaemie infolge Fruchtwasserembolie ist in vielen Fällen beschrieben worden. (2, 3, 85, 107, 110, 111, 112, 144) Von fast allen Autoren wird auf eine gleichzeitige Fibrinolyse hingewiesen. Reid (110) betrachtet

diese als eine Antwort auf die intravasale Gerinnung, die durch Einschwemmung von Fruchtwasser entsteht, da diese thromboplastische Substanzen enthält. (143) Albrechtsen dagegen nimmt an, daß die von Astrup (9) und Albrechtsen (2, 3) im Fruchtwasser nachgewiesenen Aktivatoren eine Fibrinogenolyse hervorrufen und für die Defibrinierung verantwortlich sind.

Eklampsie.

Von einigen Autoren wird eine Anstieg der Fibrinolytischen Aktivität auch bei Eklampsie und Schwangerschaftstoxikosen beobachtet. (20, 129) Briquet (20) führt diese auf einen Schock zurück, den er häufig bei Afibrinogenaemien feststellt. Nach Butler (21) ist bei Toxikosen eine geringere Menge Heparin für einen gerinnungshemmenden Effekt nötig als gewöhnlich. Er schliesst daraus auf eine Erhöhung der Fibrinolyse.

Nicht nur bei Geburten, sonder auch bei Aborten findet sich gelegentlich eine Fibrinolysesteigerung. (5) Soulier (126) berichtet über eine solche bei einem kriminellen Abort mit Eau de Javel.

Der Mechanismus der Defibrinierung.

Für die Entstehung einer Hypo - oder Afibrinogenaemie kommen drei Mechanismen in Frage: (129, 76)

1. durch Leberinsuffizienz mit Fibrinogenbildungsstörung
2. durch intravasale Gerinnung
3. durch Aktivierung der Fibrinolyse.

Zu 1.

Nach Lepage (76) ist ein Fibrinogenmangel durch Leberinsuffizienz unwahrscheinlich, da andere Gerinnungsfaktoren, die auch in der Leber gebildet werden, wie z. B. Prothrombin keine Abweichung von der Norm zeigen.

Zu 2.

1949 hat Weiner (143) im Fruchtwasser thromboplastische Substanzen nachgewiesen, die bei der Fruchtwasserembolie eine Rolle spielen können. (110, 111) Schneider (120) spricht von einer " Fibrin - Embolie " bei Abruptio placentae. Er vermutet, ebenso wie Runge (118), Grasset (53) und Roemer (117) daß eine intravasale Gerinnung durch Eindringen von Gewebsthrombokinase aus der Placenta in die mütterliche Blutbahn verursacht wird. Page (100) hat im Tierversuch durch Injektion von Placentaextrakt künstlich eine Afibrinogenaemie erzeugt.

Zu 3.

Von Grasset (53) und Roemer (117) wird die Fibrinolyse nur als eine sekundäre Reaktion auf die intravasale Gerinnung angesehen. Von anderen Autoren wird sie auf einen Schock zurückgeführt. (20, 97, 149) Albrechtsen (3) nimmt an, daß die Aktivatoren im Fruchtwasser wesentlich zu einer Defibrinierung beitragen. Das zeitliche Zusammentreffen der Fibrinolyse mit dem höchsten Anstieg des Rh - Antikörpertiters läßt eine Antigen - Antikörperreaktion vermuten. (45) Butler (21) stellt sich den Mechanismus so vor, daß zuerst das Fibrinolysin im mütterlichen Blut die Gerinnung fördert.

und dann die Gerinnsel auflöst. Scott (121) unterscheidet zwei Phasen der Defibrinierung:

1. Erhöhte Gerinnbarkeit durch Einschwemmung thrombo-
plastischer Substanzen.
2. Fibrinolyse und eventuell Fibrinogenolyse.

Demnach sind sowohl eine intravasale Gerinnung als auch eine Fibrinolysinsteigerung für die Entstehung der Afibrinogenämie verantwortlich. (66)

2.) Die Fibrinolyse bei verschiedenen bösartigen Tumoren.

1952/53 berichtet Tagnon über insgesamt 49 Fälle von metastasierendem Prostatacarcinom, zum Teil mit gesteigerter fibrinolytischer Aktivität. (134, 135, 136) Die Untersuchungen umfassen sowohl das normale Prostatagewebe, als auch das Prostatacarcinomgewebe und die Metastasen. Albrechtsen (5) bestätigt diese Ergebnisse und weist neben dem normalen Gewebeaktivator einen zweiten labilen Aktivator im Prostatagewebe nach. Unter Oestrogentherapie kann eine Abnahme der fibrinolytischen Aktivität beobachtet werden, während Testosteron fibrinolysefördernd wirkt. (136) Clifton (26) und Stefanini (129) stellen ebenfalls eine höhere proteolytische Aktivität im Prostatagewebe fest. Auch bei anderen bösartigen Tumoren ist eine Fibrinolysesteigerung vorhanden. Ratnoff (106) beobachtet bei einem Fall von Pankreaskopfcarcinom eine Lysezeit von 11 min. Stefanini (130) weist bei einem Blasencarcinom eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität nach und eine Antifibrinolysinverminderung. Auch bei Magen-carcinom und verschiedenen Adenocarcinomen sind in

einigen Fällen erhöhte Lysezeit vorhanden.(49)

Clóffton (25) untersuchte eine grosse Anzahl verschiedener Tumorgewebe auf ihren Gehalt an Fibrinolysin, Profibrinolysin und Aktivatoren. In Endometrialtumoren, Blasencarcinomen, Sarkomen, Magen - Adenocarcinomen und Myomen findet er freies Fibrinolysin, während Mammacarcinom, Schilddrüsentumore, Hypernephrome und Seminome nur Aktivatoren enthalten. In Melanomen sind weder freies Fibrinolysin noch Aktivatoren nachzuweisen.

3. Die Fibrinolyse bei Lebererkrankungen.

Schon 1914 untersuchte Goodpasture (55) eine Reihe von Hypofibrinogenaemien bei Lebercirrhose. Die starke Blutungsneigung bei diesen Patienten führt er auf eine Spontanfibrinolyse zurück. Ratnoff (103) bestätigt diese Ergebnisse. Er findet, ebenso wie Stefanini (128) bei Lebercirrhose und anderen Leberparenchymschäden eine erhöhte fibrinolytische Aktivität, nicht dagegen bei Hepatitis und Verschlaußikterus. Nach den Untersuchungen von Kwaar (74, 75) besteht keine Beziehung zwischen der Schwere der Cirrhose und der Stärke der Fibrinolyse. Er vermutet, daß sie zustande kommt durch einen Antifibrinolysinmangel, da dieses in der geschädigten Leber nicht mehr in genügender Menge gebildet wird. Im Tierversuch zeigt sich nach Setzung eines schweren Leberschadens mit Phosphor und nach vollständiger Hepatektomie eine starke Fibrinolyse.(56)

4.) Die postoperative Fibrinolyse.

Friesen (50) berichtet über 7 Fälle mit starker postoperativer Wundblutung, die in 5 Fällen zum Tode führte. Coon (29) beschreibt eine haemorrhagische Diathese mit Fibrinolyse nach der Operation. Es handelt sich dabei wohl weniger um eine postoperative als um eine postnarkotische Reaktion (56, 81), da sie auch nach Novocainlokalanaesthesie auftritt, ohne daß eine Abhängigkeit von Art und Menge des Anaesthetikums besteht. Besonders häufig kommt es zu einer Fibrinolysesteigerung nach Lungenoperationen oder intrathorakalen Eingriffen. Nach Mathey (84) tritt sogar in manchen Fällen freies Fibrinolysin auf; er nimmt an, daß dies durch Einschwemmung von, in der Lunge besonders reichlich vorhandenem Gewebeaktivator, hervorgerufen wird. Soulier (126), Baumann (13), Chalnot (22) und Walther (141) haben in insgesamt 11 Fällen einen Anstieg der fibrinolytischen Aktivität nach Lungenoperationen nachgewiesen. Soulier (126) betrachtet dieses Verhalten als Reaktion auf die erhöhte Gerinnbarkeit zur Verhinderung von Thrombosen, während Chalnot (22) die Fibrinolyse als Ursache der Gerinnungsstörung ansieht. In anderen Fällen trat trotz Anstieg des Profibrinolysins und Abfall des Antifibrinolysins keine verstärkte Blutungsneigung auf. (88)

5.) Die Fibrinolyse bei haemorrhagischen Diathesen.

Bei idiopathischen und kongenitalen haemorrhagischen Diathesen kann es ebenfalls zu einer gesteigerten Fibrinolyse kommen. Reimann (113) berichtet über eine "werlhoffähnliche

Erkrankung " mit Haut - und Schleimhautblutungen ohne Thrombocytopenie oder Gerinnungsstörung, aber mit erheblicher Spontanthrombolyse. Er beobachtet die Auflösung eines fremden Koagulums durch das Patientenplasma in kurzer Zeit. Firkin u. a. (47) beschreiben drei Fälle von extrem starker Blutung nach Zahnextraktionen, bei denen neben einer Thrombocytopenie auch eine Fibrinolyse auffiel. Walther (141) hat bei der Untersuchung von 144 Patienten mit haemorrhagischer Diathese in 30% aller Fälle eine vermehrte Fibrinolyse gefunden. Diese tritt bei der idiopathischen Form in 25% der Fälle auf, während sie bei Patienten mit symptomatischer haemorrhagischer Diathese in 40% aller Fälle angewiesen werden kann. De Nicola (94) nimmt für die Entstehung der Hypofibrinogenaemie in diesen Fällen folgenden Mechanismus an: da das Fibrinolysin auch Prothrombin und die Faktoren V und VII angreift, führt es zu einer Gerinnungsstörung mit Bildung minderwertiger Thromben, die von Fibrinolysin sofort wieder aufgelöst werden. Allmählich wird so das ganze Fibrinogen verbraucht und es tritt eine haemorrhagische Diathese in Erscheinung.

6.) Die Fibrinolyse im Schock.

Durch Schockauslösung ist eine Steigerung der Fibrinolyse möglich, wie sie auch bei anaphyllaktischen Reaktionen auftritt. Cloffton (26) erzeugte bei Hunden eine Anaphylaxie mit Fibrinolyse nach Injektion von Milzextrakt. Mit Eieralbumin sensibilisierte Meerschweinchen zeigen eine starke Fibrinolyse. (138) Achenbach (1) und Ungar (138) vermuten,

daß sie als Teil einer Antigen - Antikörperreaktion auftritt. Es ist dazu ein Plasmafaktor, die sogenannte " Sero-fibrinokinese " notwendig. (139) Kaiser (68) beobachtet im Blut sensibilisierter Kaninchen nach Antigenzusatz eine Steigerung der Fibrinolyse, dabei ist das Komplementsystem von ausschlaggebender Bedeutung, da die Reaktion in komplementfreiem Serum ausbleibt. Sherry (124), Fantl (44) und Walther (142) berichten über eine Fibrinolysesteigerung bei Elektroschock. Walther (142) führt diese auf die vorübergehende Hypoxie zurück, die beim Elektroschock entsteht und vermutet einen ähnlichen Mechanismus wie beim Erstikungstod, über den schon berichtet wurde.

7.) Blutungen und Fibrinolyse nach inkompatiblen Transfusionen.

Als Teil der Schockreaktion nach unverträglichen Transfusionen sind auch Blutungen bekannt. Sowohl Astrowe (6) wie Levine (77) berichten über Blutungen sowie Haemolyse nach inkompatiblen Transfusionen. Wildegans (148), Moore (90), Wiener (147) und Parr (101) beobachten ähnliche Erscheinungen zum Teil mit Schleimhautblutungen. In zwei Fällen kamen die Patienten infolge der starken Blutung ad exitum. (101, 147) Drinker (41) berichtet über eine sekundäre Blutungsanaemie, die nach Transfusionen entstand. In einigen Fällen finden sich Augenhintergrundsblutungen. (34) Whithby (146) u. a. fanden nach tödlichen Transfusionen bei der Sektion grosse Haematome. Krevans (72,73) beobachtet in zwei Fällen neben einer Hypothrombinaemie

und Thrombocytopenie eine Hypofibrinogenaemie nach inkompatiblen Transfusionen. In einem dritten Fall trat eine tödliche Blutung auf. Während er jedoch keine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität feststellt, haben in den letzten Jahren einige andere Autoren eine solche gefunden. (130)

Nach experimentell erzeugter intravasaler Gerinnung durch Injektion von nicht gruppengleichem Blut beobachtet McKay (86) eine sehr schnelle Auflösung der Thromben. Friesen (51) berichtet über einen Fall von starker Blutung nach inkompatibler Transfusion mit gesteigerter Fibrinolyse. Auch von Hardaway (59) und Barricalla (11) sind außer einer Blutungsneigung nach unverträglichen Transfusionen auch eine Fibrinolyse nachgewiesen worden; es traten Ekchymosen und Blutungen aus Nase, Mund und Rectum auf. In einem Fall hielt die Fibrinolyse 11 Tage lang an.

Eine Abnahme des Fibrinogens tritt auch nach Dextran - Infusionen auf (121); McKenzie (87) berichtet über einen Fall in dem es zu Haematurie und Zahnfleischblutung kam. Ein Schock mit Fibrinolysesteigerung nach Dextran ist von de Nicola (95) beschrieben worden. Der Mechanismus der Fibrinolysesteigerung bei Transfusionsreaktionen ist noch nicht vollständig geklärt. Nach Crosby (32) tritt zuerst eine intravasale Gerinnung ein; Fibrinfäden und kleine Gerinnsele werden in die Lunge verschleppt und schädigen diese, so daß Aktivatoren frei werden und eine Fibrinolyse hervorrufen. Im Tierexperiment erfolgt nach Injektion von hämolyisiertem Blut eine schnelle Thrombusbildung und es tritt

in einigen Fällen auch eine Fibrinolyse auf.(140) Daraus wäre zu schliessen, daß die Haemolysine, die bei inkompatiblen Transfusionen frei werden, eine Aktivierung der Fibrinolyse bedingen; jedenfalls enthalten auch die Blutzellen Aktivatoren, die bei der Haemolyse frei werden können.(37)

IV. Eigene Untersuchungen.

A. Methoden.

Aus der grossen Anzahl der Methoden zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität wurden folgende ausgewählt:

1. Bestimmung von freiem Fibrinolysin:

- a. Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz, modifiziert nach Jürgens und Beller. (63)
- b. Thrombelastographie nach Hartert. (63)

2. Bestimmung der gesamtfibrinolytischen Aktivität:

(Profibrinolysin)

- a. mit der Tyrosinmethode (63)
- b. nach Marbet (63)

3. Bestimmung der Inhibitoren:

- a. nach Beller und Reinhardt (63)
- b. nach Marbet (63)

4. Fibrinogenbestimmung nach Clauss (63)

Das Fibrinogen wurde bestimmt, da sich große Veränderungen im fibrinolytischen System auch in Schwankungen des Fibrinogenspiegels äussern.

1. a. Fibrinplattenmethode nach Astrup und Müllertz, modifiziert nach Jürgens und Beller. (63)

Material:

Fibrinogen: Rinder - Fibrinogen Behring, in Röhrchen zu je 60 mg werden in 10 ml Veronalpuffer gelöst.

Thrombin: Antithrombinreagenz Roche in Röhrchen zu je

20 NIH - Einheiten werden in 0,5 ml Veronalpuffer gelöst.

Veronalpuffer ph 7,8: Ansatz: 662 ml 0,1 n Veronalnatriumlösung + 338 ml 0,1 m HCL + 320 ml Aqua dest.

Citratblut: 1:10 vom Patienten.

Herstellung der Agar - Agar - Platten:

1,5 g Agar - Agar werden in 100 ml Aqua dest. im kochenden Wasserbad gelöst. Der beim Kochen eingetretene Gewichtsverlust wird ausgeglichen und die 1,5%ige Agarlösung auf 40 - 45 Grad abgekühlt. Unter 40 Grad beginnt der Agar fest zu werden. Im Verhältnis 1:4 wird die Fibrinogenlösung dazugegeben. Auf sterile Petrischalen von 10 cm Durchmesser werden 0,5 ml Thrombinlösung gleichmäßig verteilt und 15ml des Fibrinogen - Agar - Gemisches einpipettiert, sodaß eine einheitliche Schichtdicke von 2,5 mm entsteht. Sofort kommt das Fibrinogen zur Gerinnung. Nachdem die Platten abgekühlt und fest geworden sind, werden sie 30 min. lang auf 80 Grad erhitzt, um das an Rinderfibrinogen adsorbierte Profibrinolysin zu inaktivieren. Dann stanzt man Löcher von 6 mm Durchmesser aus und saugt sie mit einer Pipette aus. In die Löcher pipettiert man 0,03 ml reines unbehandeltes Plasma und inkubiert die Platten 18 - 20 Stunden bei 37Grad. Die Ablesung erfolgt durch Ausmessung der Lysehöfe. Da durch die Hitzeeinwirkung neben den Fibrinolysefaktoren auch Fibrinogen inaktiviert wird, tritt ein deutlicher Aktivitätsverlust gegenüber nicht erhitzten Platten ein.

Wir haben deshalb erhitzte und nicht erhitzte Platten nebeneinander verwendet.

1. b. Die Thrombelastographie nach Hartert. (63)

Mit einem konusfreien Flügelaufsatz nach Jürgens werden einige Tropfen Venenblut direkt aus der Vene in die Kuvette getropft und in den Thrombelastographen eingestellt. Das überstehende Blut wird abgesaugt bis der Stempel gerade noch zu sehen ist, dann werden einige Tropfen Paraffinöl daraufgegeben, um eine Eintrocknung des Blutes zu verhindern. Vom Zeitpunkt der Blutentnahme bis zum Einstellen des Zeigers sollen nicht mehr als 2 min. vergehen.

Auswertung:

Als Reaktionszeit r wird die Zeit von der Blutentnahme bis zum Auseinanderweichen der Kurvenschenkel um 1 mm gemessen. Als k bezeichnet man die Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zur Verbreiterung der Kurve auf 20 mm.

Mit Hilfe dieser beiden Zeiten lassen sich Veränderungen in der Gerinnungstendenz leicht nachweisen. Tritt eine Fibrinolyse ein, so nähern sich die Kurvenschenkel wieder kontinuierlich.

2. a. Profibrinolysinbestimmung mit der Tyrosinmethode. (63)

Prinzip: Man läßt Fibrinolysin eine Stunde lang auf Kasein einwirken und bestimmt wieviel Kasein zerstört worden ist.

Material:

Kasein: 5 g Kasein werden mit 100 ml 0,1 m KHPO_4 + 0,9% NaCl-puffer ph 7,4 im kochenden Wasserbad gelöst.

Anschliessen wird filtriert und das Filtrat mit NaOH auf pH 7,4 eingestellt. Haltbar eine Woche im Kühlschrank bei etwa 4 Grad C.

Streptokinase: Varidase Lederle. 333E./ccm.

Essigsäure 1%ig.

Veronalpuffer pH 7,4: nach Michaelis 41,9 ml 0,1 n HCL.

0,1n Veronalnatriumlösung ad 100 ml.

Trichloressigsäure: 5%ig.

NaOH: 5%ig.

Na_2CO_3 : 20%ig.

Phenolreagenz nach Folin: 1 ml Phenolreagenz + 2ml Aqua dest.

Ausführung:

Fällung von Profibrinolysin nach Milstone:

Zu 1 ml Plasma werden 15 ml Aqua dest. und 0,32 ml 1%ige Essigsäure gegeben und dann zentrifugiert. Der Überstand wird abgegossen und der Rest in 1 ml Veronalpuffer gelöst.

Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität:

Zu 0,8 ml dieser Lösung werden 0,3 ml Kasein und 0,2 ml Streptokinase gegeben und 15 min. bei 37 Grad inkubiert. Dann werden 3,7 ml Kasein einpipettiert. Nach 2 min. und nach 60 min. entnimmt man je 1 ml dieses Ansatzes, gibt 8 ml Trichloressigsäure zu und filtriert nach 20 min. Im Filtrat bleibt das Tyrosin zurück, das in folgender Weise bestimmt wird:

Zu 2 ml des Filtrates gibt man nacheinander 1 ml 5%ige NaOH, 5 ml Aqua dest., 3 ml 20%ige Na_2CO_3 und 1 ml Phenolreagenz.

Nach 20 min. wird am Zeiss Elco II mit Filter 72 E54 und der 1 ml Küvette abgelesen.

Herstellung der Eichkurve: (Siehe Abb. 1)

Von verschiedenen Konzentrationen einer Tyrosinlösung wird die Extinktion bestimmt. Es ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen der Extinktion und der Menge Tyrosin in Gamma.

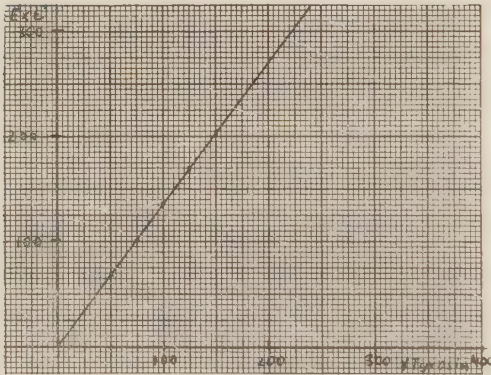


Abb. 1

2. b. Bestimmung des Profibrinolysins nach Marbet. (63)

Material:

Veronalpuffer ph 7,2 - 7,3 nach Michaelis: 44,6 ml C, 1 n
0,1 n Veronalnatriumlösung ad 100 ml.

Streptokinase: Varidase Lederle, 100 E./ml Puffer. Auf
Eis aufzubewahren.

Thrombin: Antithrombinreagenz Roche, Röhrchen zu je
20 NIH - Einheiten, in 0,5 ml Puffer gelöst.

Fibrinogen: Rinderfibrinogen Behring, in Röhrchen zu je

60 mg, in 10 ml Puffer gelöst.

Citratblut: 1:10 vom Patienten.

Ausführung:

0,1 ml Patientenplasma und 0,2 ml Fibrinogenlösung werden zusammenpipettiert, dazu 0,5 ml Puffer. Der Ansatz wird in ein Wasserbad von 37 Grad gestellt. Man gibt 0,2 ml Streptokinase und 0,1 ml Thrombin hinzu, schüttelt einmal um und setzt die Stoppuhr in Gang. Nach einer Minute ist das Gerinnsel vollständig ausgebildet. Es werden nun etwa 250 mg Seesand auf die Oberfläche gestreut; der Seesand senkt sich kegelförmig ein und sinkt, sobald die Fibrinolyse eintritt zu Boden. Diese Zeit wird als Lysezeit gestoppt. Von jedem Plasma werden drei Parallelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet.

Herstellung der Eichkurve:(Siehe Abb. 2)

Von Normalplasma werden verschiedene Konzentrationen hergestellt und von jeder Verdünnung die Lysezeit mit der oben beschriebenen Methode bestimmt. Trägt man die erhaltenen Werte im doppelt logarithmischen System ein, so erhält man eine Gerade.

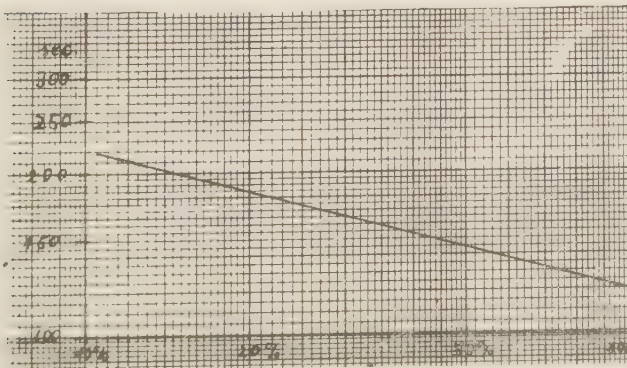


Abb. 2

3. a. Antifibrinolysebestimmung nach Beller und Reinhardt.(63)

Prinzip:

Das im Plasma enthaltene Profibrinolyse wird mit Streptokinase aktiviert und das entstandene Fibrinolyse als Substrat für das in dem selben Plasma enthaltene Antifibrinolyse benutzt.

Material:

Citratblut: 1:10 vom Patienten.

Veronalpuffer pH 7,6 nach Michaelis: 38,5 ml 0,1 n HCl
+ 0,1 n Veronalnatriumlösung ad 100 ml.

Streptokinase: Varidase Lederle 100 E. in 0,1 ml Puffer.

Thrombin: Topostasin Roche 10 mg in 8 ml Puffer.

Fibrinogen: Rinderfibrinogen Behring in Röhrchen zu je
60 mg gelöst in 10 ml phys. NaCl.-Lösung.

Ansatz:

0,1 ml Plasma und 0,1 ml Streptokinase werden 1 min. bei 37 Grad inkubiert. Es werden drei Parallelansätze gemacht. und Doppelbestimmungen durchgeführt. Zu Ansatz I und II gibt man 1,8 ml physiol. Kochsalzlösung. Während man von Ansatz I sofort die Lysezeit bestimmt, werden Ansatz II und III 30 min. lang bei 37 Grad im Wasserbad inkubiert. Danach gibt man auch zu Ansatz III 1,8 ml Kochsalzlösung und bestimmt von II und III die Lysezeit.

Lysezeitbestimmung:

Zu jedem Ansatz gibt man 0,5 ml Fibrinogen und 0,2 ml Throm-

bin, schüttelt um und setzt beide Gläschen nach einer Minute ins Wasserbad von 37 Grad. Als Lysezeit wird die Zeit vom Eintauchen ins Wasserbad bis zum Aufsteigen der ersten Bläschen gestoppt. Die Beobachtung erfolgt am besten bei seitlicher Beleuchtung vor einem dunklen Hintergrund.

Auswertung:

Ansatz I wird 1:2 verdünnt und die erhaltenen Werte im doppelt logarithmischen System aufgetragen. Die Werte von Ansatz II und III werden auf dieser Kurve abgelesen. Ansatz II dient zur Bestimmung von Inhibitoren, die durch die Verdünnung nicht inaktiviert werden. Die Differenz zwischen II und III ergibt den Wert für den verdünnungsabhängigen Inhibitor.

3. b. Antifibrinolysin nach Marbet. (63)

Prinzip:

Eine bekannte Menge Fibrinolysin wird mit Patientenplasma 30 min. lang bei 37 Grad inkubiert und die verbleibende fibrinolytische Aktivität gemessen.

Material:

Wie bei der Profibrinolysinbestimmung nach Marbet.

Herstellung der Fibrinolysinlösung:

Zu 0,5 ml menschlichem Normalplasma gibt man 2 ml Aqua dest. und 1 ml Streptokinase. Der Ansatz wird drei Minuten bei 37 Grad inkubiert; dann gibt man 8 ml Aqua dest. zu und stellt mit n - Essigsäure auf pH 5,2 - 5,3 ein, damit fällt

das Fibrinolysin aus. Nun wird zentrifugiert 10 min. lang mit 3000 U/min. und der Überstand abgegossen. Das abgesetzte Fibrinolysin wird in 0,5 ml Veronalpuffer gelöst.

Bestimmung des Antifibrinolysins:

0,1 ml der Fibrinolysinlösung werden mit 0,1 ml des Patientenplasmas 30 min. lang inkubiert. Dann werden 1,4 ml Puffer, 0,2 ml Fibrinogen, 0,1 ml Thrombin zugesetzt und die fibrinolytische Aktivität gemessen in derselben Weise wie bei der Profibrinolysinbestimmung nach Marbet. Die Ablesung der Prozente erfolgt auf der Profibrinolysineichkurve. Die Differenz zwischen 100% und dem abgelesenen Prozentwert ergibt die Antifibrinolysinmenge.

4. Fibrinogenbestimmung nach Clauss. (63)

Prinzip:

Bestimmt man die Gerinnungszeit im verdünnten Plasma durch Zugabe von konzentrierter Thrombinlösung, so ist diese fast nur von der Fibrinogenkonzentration abhängig.

Material:

Oxalatblut: 1:10 vom Patienten.

Na - Oxalat: n/10

Thrombin: Topostasin Roche 10 mg in 10 ml Veronalpuffer lösen.

Veronalacetatpuffer ph 7,4 nach Owren: 570 ml Veronallösung + 430 ml n/10 HCL + 5,67 NaCl. Verdünnung mit gleichen Teilen physiol. Kochsalzlösung.

Ausführung:

0,1 ml Oxalatplasma werden mit 0,9 ml Veronalpuffer verdünnt. 0,2 ml davon werden in einem Mikroreagenzglas vorgewärmt, dann 0,2 ml Thrombinlösung dazupipettiert. Der Zeitpunkt der Gerinnung wird mit Hilfe einer Platinöse festgestellt und mit der Stoppuhr gestoppt.

Kontrolle des Thrombinreagenzes:

0,2 ml unverdünntes Oxalatplasma + 0,2 ml Thrombinlösung müssen eine Gerinnungszeit von 10 - 16 sec ergeben.

Herstellung der Eichkurve: (Siehe Abb. 3)

Aus Normalplasma werden verschiedene Konzentrationen hergestellt. Von jeder Konzentration wird einerseits das Fibrinogen kjeldahlometrisch bestimmt, andererseits nach Clauss. Die erhaltenen Werte trägt man im doppelt logarithmischen System ein und erhält eine Gerade.

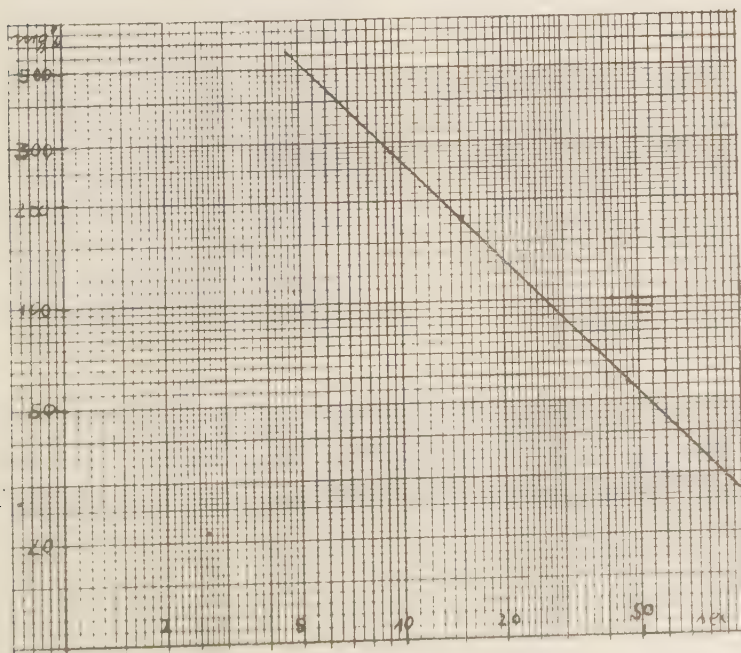


Abb. 3

Unsere Untersuchungen erfolgten an 31 Patienten nach Konservenblutübertragungen. Die Bluttransfusionen während oder kurz nach Operationen fanden keine Berücksichtigung, um den Einfluß der postoperativen Fibrinolysinsteigerung zu vermeiden. Die Indikation zur Transfusion war in den meisten Fällen durch Blutungsanaemie gegeben; bei einigen handelte es sich um Carcinom - Patienten. Es wurden je 500 ml Blut übertragen, die in allen Fällen gut vertragen wurden. Die Konserven waren 5 - 21 Tage alt und in der Frankfurter Blutbank vorschriftsmäßig bei + 4 Grad C gelagert. Die erste Blutentnahme wurde direkt vor der Transfusion vorgenommen, die beiden anderen 2 und 24 Stunden danach, um sowohl kurze, wie auch länger dauernde Veränderungen zu erfassen.

B. Ergebnisse

Nur in zwei Fällen beobachteten wir das Auftreten von Fibrinolysin, das mit der Fibrinplattenmethode nachgewiesen wurde. Die Lysezeiten betrugen 392 und 500 Minuten. Der Fibrinspiegel zeigte eine entsprechende Abnahme von 50mg% im einen und 80mg% im anderen Fall. Eine haemorrhagische Diathese trat nicht auf. In den übrigen 29 Fällen war freies Fibrinolysin nicht nachweisbar; dementsprechend ergaben auch die Schwankungen des Fibrinogenspiegels keine signifikanten Veränderungen. Die Einzelwerte sind aus Tabelle 5 ersichtlich.

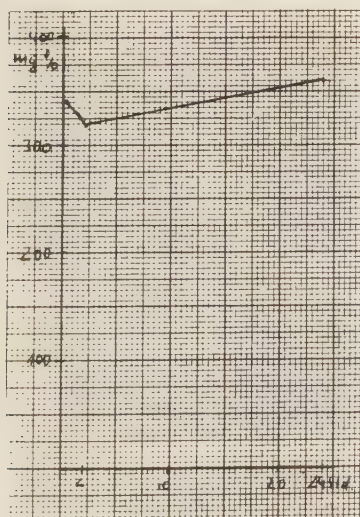


Abb. 4
Fibrinogen

Aus Tabelle 7, sowie aus Abbildung 5 und 6, geht hervor, daß zwei Stunden nach der Transfusion sowohl mit der Tyrosinmethode, als auch nach Marbet ein deutlicher Anstieg des

Profibrinolysins auftritt. Tabelle 1 und 2 enthalten die Einzelwerte. Statistisch wurden diese Veränderungen mit der Berechnung der t - Verteilung gesichert; es ergaben sich $t = 4,25$ für die Methode nach Marbet und $t = 4,51$ für die Tyrosinmethode. Nach 24 Stunden ist gegenüber den Werten vor der Transfusion keine signifikante Steigerung mehr vorhanden; t beträgt 2,13 für die Bestimmung nach Marbet, 2,18 für die Tyrosinmethode.

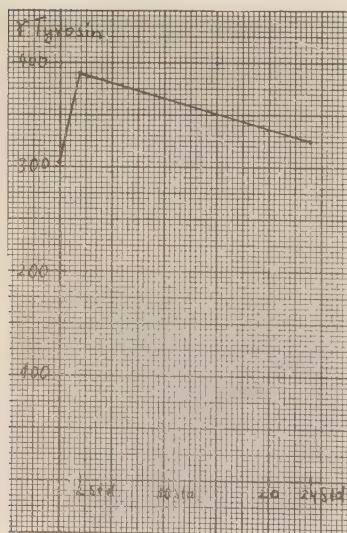


Abb. 5
Profibrinolysin
(Tyrosinmethode)

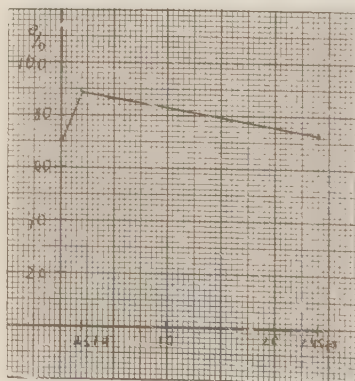


Abb. 6
Profibrinolysin
(nach Marbet)

Parallel zu den Profibrinolysinveränderungen gehen Schwankungen des Antifibrinolysins, wie Tabelle 7 und Abbildung

7 und 8 zeigen. Die Abnahme des Antifibrinolysins zwei Stunden nach der Transfusion ist statistisch signifikant. Für die Bestimmung nach Marbet ergibt $t = 4,76$, für die Methode nach Beller und Reinhardt $t = 4,5$. Nach 24 Stunden sind diese Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten nicht mehr nachweisbar. t beträgt 1,4 bzw. 0,79 für die Werte nach Beller und Reinhardt. Aus Tabelle 3 und 4 sind die Einzelwerte zu ersehen.

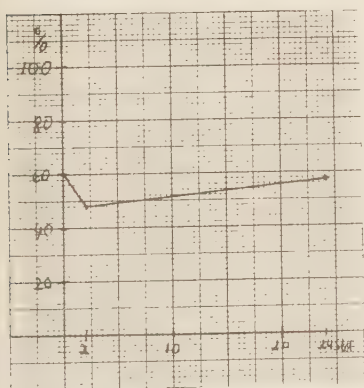


Abb. 7
Antifibrinolysin
(n. Beller u.
Reinhardt)

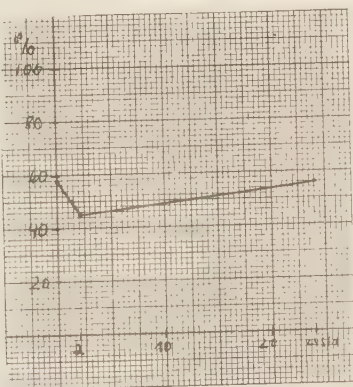


Abb. 8
Antifibrinolysin
(n. Marbet)

Es wird also nach Konservenblutübertragungen eine kurzfristige Steigerung der fibrinolytischen Aktivität beobachtet, kenntlich am Anstieg des Profibrinolysins und dem Abfall des Antifibrinolysins. Die Veränderungen sind jedoch so geringgradig, daß es nicht zu einer Hypofibrinopenäemie oder gar zu einer haemorrhagischen Diathese kommt.

Bei der Ausmessung der r - und k - Zeiten im Thrombelastogramm fiel eine Verkürzung zwei Stunden nach der Transfusion auf. Die genauen Werte finden sich in Tabelle 6. Es kommt also zu einer Steigerung des Gerinnungspotentials um etwa 23%. Gleichzeitig mit der Erhöhung der gesamtfibrinolytischen Aktivität ist demnach auch eine Zunahme der Gerinnung nachweisbar.

Tabelle Nr.: 1

Profibrinolysin in Gamma Tyrosin

Fall Nr.:	vor der Transf.	2 Std. n.d. Transf.	24 Std. n.d. Transf.
1.	290,6	495,8	362,5
2.	312,9	341,0	300,0
3.	418,8	646,9	537,5
4.	275,0	318,8	368,8
5.	256,3	375,0	256,3
6.	268,8	256,3	300,0
7.	393,0	487,5	318,0
8.	337,5	587,5	512,5
9.	612,5	625,0	612,5
10.	260,5	500,0	262,5
11.	367,5	387,5	370,8
12.	362,5	456,25	262,5
13.	262,5	307,5	562,5
14.	125,0	487,5	362,5
15.	512,5	543,8	425,0
16.	351,0	462,5	268,8
17.	300,0	325,5	237,5
18.	281,3	300,0	300,0
19.	125,0	131,3	131,3
20.	287,5	468,7	375,0
21.	375,0	387,5	300,0
22.	185,0	243,8	318,8
23.	231,3	293,8	200,0
24.	237,5	318,8	318,8
25.	175,0	200,0	206,25
26.	206,25	212,5	218,75
27.	175,0	287,5	375,0
28.	321,25	366,25	168,75
29.	218,75	312,5	243,75
30.	243,75	531,25	243,8
31.	312,5	350,0	206,25

Tabelle Nr.: 2

Profibrinolysin in % nach Marbet

Fall Nr.:	vor der Transf.	2 Std. n.d. Transf.	24 Std. n.d. Transf.
1.	60	79	60
2.	80	130	64
3.	62	69	65
4.	60	66	69
5.	34,5	138	37
6.	64	61	66
7.	71	85	69
8.	69	81	112
9.	49	100	62
10.	97	130	79
11.	69	69	68
12.	40	55	49
13.	49	60	88
14.	74	81	79
15.	62	83	52
16.	73	240	50,5
17.	65	71	112
18.	52	58	60
19.	58	72	65
20.	71	65	67
21.	86	92	64
22.	64	74	96
23.	55	64	52
24.	92	105	105
25.	49,5	59	41,5
26.	47	56	64
27.	99	104	107
28.	136	120	114
29.	99	150	164
30.	99	106	97
31.	92	105	125

Tabelle Nr.: 3

Antifibrinolysin in % nach Beller und Reinhardt

Fall Nr.:	vor der Transf.	2 Std. n.d. Transf.	24 Std. n.d. Transf.
1.	80	48	80
2.	59	64	43
3.	67	67	21
4.	87	78	83
5.	57	42	60
6.	77	74	65
7.	59	36	75
8.	72	55	46
9.	77	74	65
10.	50	18	58
11.	55	48	57
12.	48	21	58
13.	69	62	53
14.	66	50	36
15.	51	16	56
16.	0	0	0
17.	36	29	22
18.	76	28	45
19.	30	37	56
20.	44	51	44
21.	98	80	79,5
22.	52	50	70
23.	54	22,5	83
24.	65	64	64
25.	49	35	62
26.	47	39	78
27.	78	71	31
28.	44	38	24
29.	52	58	68
30.	41	48	48
31.	72	60	62

Tabelle Nr.: 4

Antifibrinolysin in % nach Marbet

Fall Nr.:	vor der Transf.	2. Std. n.d. Transf.	24 Std. n.d. Transf.
1.	58	51	57
2.	65	61	62
3.	78	88	67
4.	71	67	70
5.	48	36	48
6.	44	8	42
7.	86	72	70
8.	73	63	59
9.	69,5	0	71
10.	38	0	51
11.	40	23	33
12.	61	50	63
13.	63	42	50,5
14.	45	26	21
15.	44	26	30
16.	79	73	76
17.	69	49	42
18.	70	25	89,5
19.	51	42	50
20.	63,5	62,5	69
21.	68,5	66	66,5
22.	33	25	33
23.	57	44	60
24.	53	44	44
25.	80	73,5	79,5
26.	65	52	44
27.	60	52	49,5
28.	0	0	44,5
29.	41,5	34	27
30.	66,5	66,5	62
31.	68,3	56,5	53

Tabelle Nr.: 5

Fibrinogen in mg%

ll Nr.:	vor der Transf.	2 Std. n.d. Transf.	24 Std. n.d. Transf.
.	180	180	185
.	365	229	325
.	222	250	290
.	518	518	365
.	190	275	270
.	345	285	257
.	470	375	500
.	240	132	114
.	400	270	270
.	270	220	380
.	500	350	360
.	345	450	315
.	315	425	360
.	450	680	540
.	360	345	370
.	345	265	550
.	209	252	280
.	330	280	360
.	370	325	280
.	522	510	680
1.	470	360	440
2.	360	290	510
3.	370	339	380
4.	375	370	370
5.	260	151	205
6.	425	380	780
7.	425	500	580
8.	170	210	270
9.	225	105	175
0.	251	235	251
1.	269	251	315

Tabelle Nr.: 6

Thrombelastogramm r+k - Werte

Fall Nr.:	vor der Transf.	2 Std. n.d. Transf.	24 Std. n.d. Transf.
1.	14'25''	12'25''	7'52''
2.	14'55''	12'30''	12'12''
3.	14'18''	14'12''	9'25''
4.	14''	6'40''	13''
5.	10''	6''	--
6.	10'25''	6'30''	8'18''
7.	12'25''	6'28''	18'30''
8.	3'55''	15''	--
9.	4'15''	7'30''	6''
10.	6''	3'52''	10'28''
11.	8'09''	7'30''	10'30''
12.	8'15''	3'45''	--
13.	13'30''	4''	11'24''
14.	7'30''	12'30''	--
15.	12'30''	6''	7'15''
16.	9'15''	4'15''	9'30''
17.	17'15''	14'30''	18'45''
18.	10''	9''	--
19.	7'30''	5'15''	11'15''
20.	15''	6'15''	11'15''
21.	8'48''	7'30''	8'30''
22.	12'15''	12'15''	15''
23.	7'36''	7'12''	16'15''
24.	7'30''	6''	--

Tabelle Nr.: 2

Durchschnittswerte mit mittleren Schwankungsbreiten

I. Profibrinolysin

Zeit	in Gamma Tyrosin	in % n. Marbet
vor d. Transf.	303,4 $\pm$ 113,3	70,2 $\pm$ 21,3
2 Std. n. d. Transf.	391,3 $\pm$ 120,0	86,3 $\pm$ 26,3
24 Std. n. d. Transf.	324,1 $\pm$ 115,6	77,5 $\pm$ 27,8

II. Antifibrinolysin

Zeit	in % n. Beller	in % n. Marbet
vor d. Transf.	60,0 $\pm$ 14,3	58,5 $\pm$ 17,4
2 Std. n. d. Transf.	48,0 $\pm$ 17,4	44,9 $\pm$ 23,6
24 Std. n. d. Transf.	57,0 $\pm$ 17,7	55,2 $\pm$ 16,6

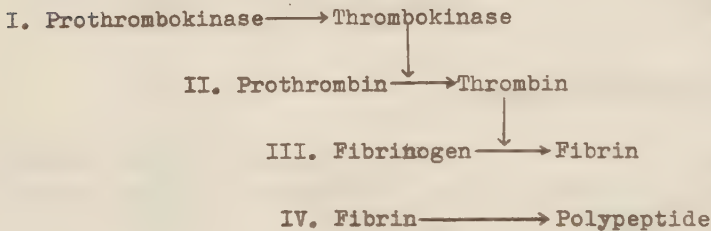
III. Fibrinogen

Zeit	in mg %
vor der Transf.	340 $\pm$ 104
2 Std. n. d. Transf.	318 $\pm$ 121
24 Std. n. d. Transf.	361 $\pm$ 149

V. Diskussion

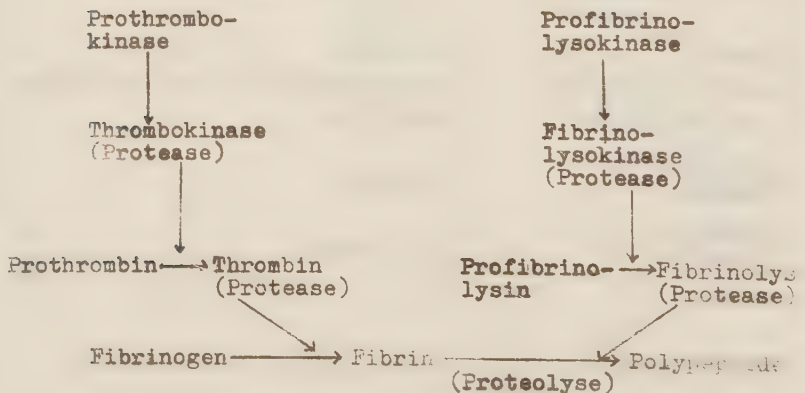
Die Fibrinolyse kann als die IV. Stufe der Gerinnung aufgefaßt werden, wenn man als I. oder Vorphase die Umwandlung von Prothrombokinase in Thrombokinase, als II. Stufe die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und als III. Stufe die Entstehung von Fibrin aus Fibrinogen bezeichnet.

Schema 2



Sowohl der Gerinnungsvorgang wie auch die Fibrinolyse sind durch proteolytische Vorgänge gekennzeichnet; das läßt sich am besten in einem Schema darstellen.

Schema 3



Aus Schema 3 ist ersichtlich, daß die Gerinnung und die Fibrinolyse ganz analoge Reaktionsmechanismen haben. Sowohl Thrombokinasen wie Thrombin, Fibrinolysekinase und Fibrinolyse sind Proteasen. Der Fibrinspiegel des Blutes wird durch diese beiden Systeme geregelt. (10) Donner (40) stellt eine Abhängigkeit der fibrinolytischen Aktivität vom Prothrombinspiegel fest. Schon eine geringe Steigerung der Gerinnungstendenz, wie sie z. B. während der Schwangerschaft, Menstruation, unter der Geburt und bei Sympathikotonikern beobachtet werden kann, führt zu einem Anstieg des Profibrinolyseins. (127, 151) Unter pathologischen Bedingungen z. B. bei Fruchtwasserembolie oder bei Operationen ist eine gesteigerte Gerinnung durch Einschwemmung thromboplastischer Substanzen und Sympathikotonie zu beobachten. Gleichzeitig tritt auch in diesen Fällen eine Vermehrung der fibrinolytischen Aktivität auf. (127, 150, 53, 117, 118) Niewiarowski (98) beobachtet eine Fibrinolysesteigerung nach Aktivierung des Hagemannfaktors. Eine solche Reaktion erscheint als Gegenregulation bei erhöhter Gerinnung sinnvoll. Witte (151) konnte bei Patienten mit Herzinfarkt und Lungenembolie in allen untersuchten Fällen eine erhöhte fibrinolytische Aktivität feststellen. Bei der Thrombose ergaben seine Untersuchungen, daß bei Patienten mit schneller Rückbildung des Gerinnsels eine hohe fibrinolytische Aktivität vorhanden ist, während bei Patienten mit Rezidivneigung sehr niedrige Werte gefunden werden; jedoch liegen alle Werte

im physiologischen Bereich. Jede Art von Belastung, Schock, Trauma, psychischer Erregung, Fieberschock, eben jede Stress-Situation ist gefolgt von einer Gegenregulation des Körpers mit Pulsanstieg, Blutdruckerhöhung, Sympthikotonie, erhöhter Gerinnungsneigung und Anstieg der fibrinolytischen Aktivität. Die Auslösung erfolgt höchstwahrscheinlich auf neurovegetativem Wege, über einen Anstieg des Sympathikotonus. (127)

Nach Hartert (60) wird auch nach Konservenbluttransfusionen eine solche Reaktion hervorgerufen, die mit einer erhöhten Gerinnungstendenz einhergeht. Er wies diese im Thrombelastogramm nach. Crosby (32) beschreibt ebenfalls eine Verkürzung der Gerinnungszeit nach Transfusionen. Lutzeyer (80), wie auch Schwenzer und Halberstadt (120a) beobachten vor allem nach Konservenblutübertragungen eine Gerinnungszeitherabsetzung. Sie führen diese nicht allein auf die Zufuhr von Gerinnungsfaktoren zurück, als vor allem auf eine Reizwirkung, die eine vermehrte Bildung von Gerinnungsfaktoren auslöst. Auch Stejskal (132), Scott und Crosby (122) und Fuchsig (52) sahen eine deutliche Beschleunigung des Gerinnungsablaufes nach Konservenbluttransfusionen.

Es wäre also durchaus möglich, daß die von uns beobachtete Steigerung der fibrinolytischen Aktivität durch die Gerinnungssteigerung bedingt ist. Zwar ist eine mathematische Beziehung zwischen den Veränderungen im fibrinolytischen System und dem Gerinnungspotential nicht nachweisbar, dennoch vermuten wir, daß es sich um parallellaufende Vorgänge in den beiden Systemen handelt.

Literaturverzeichnis:

=====

1. Achenbach W.: Bibl. haemat. Vol 6, 93, 1957
Bluttransfusion und Blutgerinnung.
2. Albrechtsen O.K.: Acta haemat. 14, 309, 1955
Fibrinolytic activity in the circulating blood,
following amniotic fluid infusion.
3. Albrechtsen O.K.: Acta haemat. 14, 376, 1955
A fibrinolytic system in the human amniotic fluid.
4. Albrechtsen O.K.: Brit. J. Haemat. 3, 284, 1957
Fibrinolytic activity of human tissues.
5. Albrechtsen O.K.: Acta physiol. scand. (Suppl. 165)
47, 1959. Fibrinolytic activity in the organism.
6. Astrowe, Ph.S.: J.A.M.A. 79, 2, 1511, 1922
Hemolysis following transfusion.
7. Astrup T. u. Permin M.: Nature. Lond. 159, 681, 1947
Fibrinolysis in animal organism.
8. Astrup T.: Acta haemat. 7, 271, 1952
Fibrinolysis.
9. Astrup T.: Blood 11, 781, 1956
Fibrinolysis in the organism.
10. Astrup T.: Thromb. diath. haem. 2, 347, 1958
The hemostatic balance.
11. Barricalla A.: Minerva gin. Tor. 9, 748, 1957
Grave sindrome emorragica da ipofibrinogenemia e
plasminemia conseguente a reazione transfusionale.
12. Barry A.P. u. a.: Brit. med. J. 2, 287, 1955
Aquired fibrinopenia in pregnancy.
13. Baumann J.: Rev. d'hematol. 7, 20, 1952
Incoagulabilitésanguine après lobectomie.

14. Baumgartner W.: *Helv. Med. Acta* 27, 1, 1960
 On the Problem of thrombocythemia hemorrhagica.
 Thrombelastogram and retraction of blood coagulation
 in enrichment of normal platelets in vitro.
15. Berg St.: *Dtsch. Ztschr. f. gericht. Med.* 40, 1, 1950/51
 Das postmortale Verhalten des Blutes.
16. Bierstedt P.: *Thrombose und Embolie*, Basel 1954
 Das Gewebe als Quelle der fibrinolytischen Aktivität
 der Körperflüssigkeiten.
17. Biggs R. u. Macfarlane R.G.: *Lancet* 1, 402, 1947
 Observations on fibrinolysis.
18. Bjorkmann S.E.: *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 8, 304, 1956
 Serum proteins and fibrinolysis in polycythemia vera.
19. Bowmann H.S.: *Am. J. of Med.* 24, 967, 1958
 Acquired fibrinogenopenia.
20. Briquet R.: *Arch. Gynäk.* 181, 611, 1952
 Defects of blood coagulation in obstetrical practices.
21. Butler B.: *Am. J. Obstet. and Gynec.* 60, 564, 1950
 The relationship of disorders of the blood - clotting
 mechanism to toxemia of pregnancy and the value of
 Heparin in therapie.
22. Chalnot P.: *Rev. d'hematol.* 7, 25, 1952
 Afibrinémie mortelle a l'occasion d'une intervention
 endothoracique. Problème pathogéniques et thérapeutique.
23. Christensen L.R.: *Journ. genet. Physiol.* 28, 363, 1945
 Streptococcal fibrinolysis: a proteolytic reaction
 due to a serum enzyme activates by streptococcal
 fibrinolysis.
24. Christensen L.R.: *Journ. genet. Physiol.* 28, 559, 1945
 A proteolytic enzyme of serum: Characterisation,
 activation and reaction with inhibitors.
25. Clifton E.E.: *Cancer* 8, 1146, 1955
 Fibrinolytic activity of human tumors as measures by
 the fibrin plate.

26. Cliffton E.E.: Acta haemat. 20, 76, 1958
Physiological mechanism of fibrinolysis.
27. Cohen S.J.: New Engl. J. Med. 264, 79, 1961
Fibrinolysis.
28. Colgan J.: J. exp. Med. 95, 531, 1952
Serum and urinary fibrinolytic activity related the hemorrhagic diathesis in irradiates dogs.
29. Coon W.: Surg. gynec. obstet. 95, 717, 1952
Fibrinolysis in surgery patients.
30. Cooper J.F.: Intern. Abstr. of Surg. 108, 417, 1959
The surgical aspects of fibrinolysis.
31. Cooperberg A.: Ann. int. Med. 12, 706, 1955
Fibrinogenopenia and fibrinolysis in acute myelogenous leukemia.
32. Crosby W.: J. Lab. clin. Med. 40, 374, 1952
Pathogenesis of the plasma transfusion reaction with especial reference to the blood coagulation system.
33. Dausset J. u.a.: Lancet 271, 123, 1956
Acceleration of fibrinolysis of blood - clots by dilution with saline and human serum.
34. De Gowing E.L.: Ann. int. Med. 11, 1777, 1938
Grave sequelae of blood transfusions; a clinical study of 13 cases occurring in 3500 blood Transfusions.
35. De Lee J. B.: Amer. J. Obstet. Dis. Wom. 44, 785, 1901
A case of fatal hemorrhagic diathesis with premature detachment of the placenta.
36. Deutsch E.: Blutgerinnungsfaktoren Verlag Franz Deuticke Wien 1955.
37. Deutsch E. u. Elsner P.: Thromb. diath. haem. 3, 286, 1959
The mechanism of fibrinolysis induced by bacterial pyrogens.

38. Deutsch E.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1252, 1960
Zum Thema Fibrinolyse.
39. Dieckmann W.J.: Am. J. Obstet. gynec. 31, 734, 1936
Blood chemistry and renal function in abruptio
placentae.
40. Donner L.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1254, 1960
Einfluß der Dicumarolpräparate auf die Fibrinolyse.
41. Drinker, C.K. u. Brittingham H.H.: Arch. intern med.
23, 133, 1919
The cause of the reaction following transfusion of
citrate~~d~~ blood.
42. Eichenberger E.: Schwz. Med. Wschr. 85, 1213, 1955
Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens
aus Salmonella abortus equi.
43. Elsner P.: Fibrinolyse in Schwangerschaft und Geburt
S. Karger, Basel 1957
44. Fantl P. u. Simon S.E.: Aust. J. exp. Biol. med. Sci.
26, 521, 1948
Fibrinolysis following electrically induced convulsions.
45. Favre - Gilly J.: Rev. d'hématol. 7, 60, 1952
Fibrinolys et grossesses interrompues par sensibilisation au facteur Rhésus. Considérations sur les diathèses hémorragique, fibrinolytiques.
46. Fiehrer A.: Rev. path. gén. 57, 291, 1957
Fibrinolyse subaigue avec gros hématomes dans un cas de splénomégalie myéloïde sur plaquettose a 1.700.000.
47. Firkin B.G. u. a.: Brit. J. Haemat. 3, 193, 1957
Bleeding diathesis with a circulating fibrinolysin. Report of three cases.
48. Fitzgerald T.B.: Lancet. 270, 412, 1956
Afibrinogenaemia in obstetrics.
49. Frick P.G.: Acta haemat. 16, 11, 1956
Acute hemorrhagic syndrome with hypofibrinogenaemia in metastatic cancer.

50. Friesen St.R.: Am. Surgeon, Baltimore 17, 609, 1951
The occurrence of massive generalized wound bleeding,
during operation.
51. Friesen St.R.: Surg. 32, 620, 1952
Massive generalizes wound bleeding during operation,
with clinical and experimental evidence of blood
transfusion reactions.
52. Fuchsig P. u. Benzer H.: Anaesthesist 7, 110, 1958
Veränderungen des Gerinnungspotentials bei Trans-
fusionsempfängern.
53. Grasset J.: Presse Med. 59, 1415, 1951
Les incoagulabilités sanguines en obstetrique.
54. Greig H.B.W.: Lancet 461, 1957
Studies on the inhibition of fibrinolysis by lipids.
55. Goodpasture E.W.: Bull. Johns Hopkins Hospit. 25, 330,
1914
Fibrinolysis in chronic hepatic insufficiency.
56. Halse T.: Fibrinolyse. Editio Cantor Aulendorf/Württ.
1948
57. Halse T.: Medizinische 50, 2044, 1958
Das fibrinolytische Potential. Enzymologie, Pathologie,
und Klinik.
58. Halse T.: Medizinische 51, 2102, 1958
Das fibrinolytische Potential. Enzymologie, Pathologie
und Klinik.
59. Hardaway R.M.: Am. J. Surgery 87, 41, 1954
Lower Nephron Nephrosis.
60. Hartert H.: Deutsche Intern. Tagung, Leipzig 1955
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1956
61. Hodgkinson C.P.: J.A.M.A. 154, 557, 1954
Etiology and management of hypofibrinogenaemia of
pregnancy.

62. Jennison R.F. u. Walker A.H.C.: Lancet II 607, 1956
Foetal death in utero with hypofibrinogenaemia.
63. Jürgens J. u. Beller F.K.: Klinische Methoden der
Blutgerinnungsanalyse, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1959
64. Jung E.G. u. Duckert F.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1239,
1960
Wirkung von Plasmin auf die Gerinnungsfaktoren.
65. Kaeser O.: Geb. u. Frauenh. 12, 10, 1952
Über Blutgerinnungsstörungen bei vorzeitiger Lösung
der Placenta.
66. Kaeser O.: Rev. d'hématol. 7, 55, 1952
Fibrinolyse dans certains cas de décollement prématuré
du placenta.
67. Kaeser O.: Schwz. Med. Wschr. 86, 991, 1956
Das haemorrhagische Syndrom in der Geburtshilfe.
68. Kaiser E.: Thromb. diath. haem. 1, 418, 1957
Untersuchungen über die Aktivierung von Serum - Prote-
asen durch Antigen - Antikörperreaktion.
69. Kellaway C.H.: Bull. J. H.H. 60, 1, 1937
Snake venoms; their constitution and therapeutic
application.
70. Kocholaty W. u. a.: Blood 7, 882, 1952
Activation of plasminogen by Trypsin and Plasmin.
71. Koller F.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1233, 1960
Fibrinolyse.
72. Krevans I.R. u. a.: J.Am. M.A. 159, 3, 1955
Hemorrhagic disorder following massive whole blood
transfusion.
73. Krevans I.R. u. a.: Blood 12, 834, 1957
The nature of hemorrhagic disorder accompanying
hemolytic transfusion reactions in men.

74. Kwaan H.C.: Lancet 270, 132, 1956
Plasma fibrinolytic activity in cirrhosis of liver.
75. Kwaan H.C. u. a.: Scot. med. J. 2, 137, 1957
On plasma fibrinolytic activity in cryptogenetic splenomegalie.
76. Lepage F.: Gynec. et obst. 54, 180, 1954
Les hémorrhagies par afibrinogénémie acquise en obstetrique.
77. Levine E.C.: Surg. gynec. obst. 35, 313, 1922
Posttransfusion reactions.
78. Lewis J.H. u. Ferguson J.H.: Am. J. Physiol. 166, 594, 1951
Proteolytic anzyme system of blood; activation of dog serum profibrinolysin by staphylokinase.
79. Lewis J.H. u. Ferguson J.H.: Rev. d'hématol. 7, 6, 1952
Activation de la profibrinolysin.
80. Lutzeyer W.: Ärztl. Wochenschr. 6, 869, 1951
Die haemostyptische Wirkung der Blutkonserven.
81. MacFarlane R.G. u. Biggs R.: Lancet 1946 II 862
Observations on fibrinolysis, spontaneous activity associated with surgical operations, trauma usw.
82. MacFarlane R.G.: Blood III 1167, 1948
Fibrinolysis. Its mechanism and significance.
83. Marbet R.: Thrombose und Embolie, Basel 1954
Wirkung von Protamin auf die Blutgerinnung.
84. Mathey J.: Mèm. Acad. de Chir. 76, 977, 1950
Hémorrhagies graves au cours d'interventions thoraciques par incoagulabilité sanguine due à la fibrinolyse.
85. Mc Kay D.G.: Obstet. and gynec. 5, 1, 85, 1955
Acquired fibrinogenopenia following tumultous labour and Pitocin induction.

86. Mc Kay D.G.: Am. J. Surg. 91, 24, 1956
Intraaortic injection of incompatible blood.
87. Mc Kenzie J.M.: Scot. Med. J. 1, 323, 1956
Haemorrhage in association with dextran - infusion.
88. Milwidsky H.: J. Thoracic Surg. 29, 604, 1955
Studies on fibrinolytic enzymes in patients undergoing thoracic surgery.
89. Moloney W.C.: New England J. of Med. 240, 596, 1949
Acquired afibrinogenaemia in pregnancy.
90. Moore J.M.: Brit. Med. J. 1958 II, 1201
Uncontrollable post - operative haemorrhage after incompatible blood - transfusion.
91. Morawitz P.: Beitr. z. chem. Phys. u. Path. Braunschw.
8, 1, 1906
Über einige postmortale Blutveränderungen.
92. Müllertz S.: Acta physiol. scand. 38, Suppl. 130, 1956
Mechanism of activation and effect of plasmin in blood.
- 92a. Müllertz S.: Proc. Soc. exp. biol. Med. 82, 291, 1953
Plasminogen activator in spontaneously active human blood.
93. Nicola de P.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1256, 1960
Die antifibrinolytische Wirkung der - Aminocapronsäure.
94. Nicola de P.: Haemorrh. Diath. Int. Symp. Wien 1955
Springer, Basel 1955 S. 106
Die Bedeutung der Fibrinolyse für die Entstehung der haemorrhagischen Diathesen.
95. Nicola de P.: Bibl. haematol. Vol. 6, 121, 1957
Probleme der Blutgerinnung in Bezug auf Bluttransfusionen.
96. Niesert H.W.: Arch. gynäk. 187, 144, 1955
Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt und post partum.

97. Niesert H.W.: Z. für Geb. u. Gynäk. 146, 327, 1956.
Schwere postpartale Blutungen am Ende der Schwangerschaft.
98. Niewiarowski S.: Thromb. diath. haem. 3, 593, 1959
Rôle du facteur contact (F. Hageman) dans la fibrinolyse.
99. Nilsson I.M.: Acta med. scand. 159, 463, 1957
Fibrinolysis in Boeck's sarcoid.
100. Page E.W.: Am. J. obstet. gynec. 61, 1116, 1951
The cause of the blood coagulation defect following abruptio placentae.
101. Parr L.W. u. Krischner H.: J.A.M.A. 98, 47, 1932
Hemolytic transfusion fatality with donor and recipient in the same bloodgroup.
102. Perugini S. u. a.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1257, 1960
Syndrome hémorragique par fibrinolyse au cours de la leucémie myéloïde aigue.
103. Ratnoff O.D.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 84, 29, 1949
The rate of lysis of plasma clots in normal and diseased individuals with particular reference to hepatic disease.
104. Ratnoff O.D.: J. exp. Med. 87, 200, 1949
Studies on a proteolytic enzyme in human plasma.
105. Ratnoff O.D.: Amer. J. of Med. 13, 111, 1952
A hemorrhagic state during pregnancy.
106. Ratnoff O.D.: J. clin. Invest. 31, 521, 1952
Studies on a proteolytic enzyme in human plasma.
A fatal hemorrhagic state associated with excessive plasma proteolytic activity in a patient, undergoing surgery for cancer of the head of the pancreas.
107. Ratnoff O.D. u. Vosburgh G.J.: New England J. of Med. 247, 970, 1952
Observation on the clotting defect in amniotic fluid embolism.

108. Ratnoff O.D.: New England J. of Med. 253, 63, 1955
Hemorrhagic states during pregnancy.
109. Reed G.B. u. a.: J. Bact. 46, 475, 1943
Fibrinolysis from gas gangrene anaerobes.
110. Reid D.E. u. Weiner, A.E. u. Roby C.C.: J.A.M.A.
152, 227, 1953
Presumptive amniotic fluid infusion with resultant
post partum hemorrhage due to afibrinogenaemia.
111. Reid D.E. u. Weiner A.E. u. Roby C.C.: Am. J. Obstet.
gynec. 66, 465, 1953
Intravascular clotting and afibrinogenaemia, the
presumptive lethal factors in the syndrome of amniotic
fluid embolism.
112. Reid D.E. u. Weiner A.E.: J.A.M.A. 161, 1244, 1956
Coagulation defects in severe intrapartum and post-
partum hemorrhage.
113. Reimann F.: Acta med. scand. 107, 95, 1941
Purpura thrombolytica. Ein Beitrag zur Pathogenese
der haemorrhagischen Diathese.
114. Revol L. u. Favre - Gilly J.: Sang 23, 432, 1952
Les fibrinolyse hémorragiques au terme des grossesses
interrompues par immunisation anti - rhésus.
115. Rocha e Silva M.: Exp. Med. and Surg. 4, 260, 1946
Coagulation defect in the shocks produced by Trypsin,
Peptone and ascaris extracts.
116. Rocha e Silva M.: Proc. soc. biol. Med. 61, 376, 1946
Role played Leucocytes, Platelets and Plasmatripsin
in peptoneshock in the dog.
117. Roemer H.u. Beller F.K.: Geburtsh. und Frauenh. 1, 8, 1956
Die Störung der Blutgerinnung bei vorzeitiger Placenta-
lösung.
118. Runge H. u. Hartert J.: Geburtsh. u. Frauenh. 13, 861,
1953
Defibrinierung des Blutes als Ursache schwerer geburts-
hilfflicher Blutungen.

119. Schneider C.L. u. Seegers W.H.: Trans. intern. Amer. Congr. Obstet. Gynec. 469, 1951 (Suppl. Vo. Amer. J. Obstet. gynec. 614, 469, 1951)

Nature of blood coagulation mechanism and its relationship to some unsolved problems in obstetrics and gynecology..

120. Schneider C.L.: Surg. gynec. obstet. 92, 27, 1951

"Fibrin embolism" (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruption.

- 120a. Schwenzer A.W. u. Halberstadt E.:

Die unterschiedliche gerinnungsfördernde Wirkung von Frischblut und Konservenblut. Ffm. 1958 Verlag Schaffende Jugend.

121. Scott J.S.: Brit. Med. J. 2, 290, 1955

Blood coagulation failure in obstetrics.

122. Scott I.R. u. Crosby W.H.: Blood 9, 609, 1954

Changes in coagulation mechanism following wounding and resuscitation with stored blood; study of battle casualties in Korea.

123. Sherry S.: Tromb. diath. haem. 1, 280, 1957

Antiplasmins of blood. Studies on the fibrinolytic enzyme of human plasma.

124. Sherry S.: J. clin. Invest. 37,I, 931, 1958

The appearance of a fibrinolysin activator in the blood of patients with enhanced fibrinolytic activity.

125. Sherry S. u. a.: Physiol. Rev. 39, 343, 1959

Fibrinolysis and fibrinolytic activity.

126. Soulier J.P.: Rev. d'hématol. 7, 30, 1952

Syndromes hémorragiques mortels avec incoagulabilité totale par défibrination et avec fibrinolyse.

127. Stamm H.:

Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. S. Karger, Basel 1962

128. Stefanini M.: Am. J. Med. 14, 64, 1953
Mechanism of blood coagulation in normal and pathologic condition.
129. Stefanini M. u. Dameshek W.:
The hemorrhagic disorders. Verlag Grune u. Stratton
N.Y. 1955
130. Stefanini M.: Acta haemat. 20, 85, 1958
Fibrinolysis as mechanism of hemorrhagic tendency.
131. Steichele D. u. Herschlein H.: Med. Welt 3, 141, 1962
Klinik und Therapie der durch Fibrinolyse und Fibrinogenolyse hervorgerufenen Blutungen.
132. Stejskal A.: Zbl. Chir. 79 II, 1606, 1954
Einfluß der Blutkonserven und Muskelrelaxantien auf die Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung des Myorelaxin "Heyden".
133. Strässle R.: Schwz. Med. Wschr. 90, 1249, 1960
Antifibrinolyse.
134. Tagnon H.J.: Cancer 5, 9, 1952
Fibrinolysis in metastatic cancer of the prostate.
135. Tagnon H.J.: Cancer 6, 63, 1953
The significance of fibrinolysis occurring in patients with metastatic cancer of the prostate.
136. Tagnon H.J.: Am. J. Med. 15, 6, 875, 1953
Prostatic fibrinolysin.
137. Tillett W.S. u. Garner R.L.: J. exp. Med. 58, 485, 1933
The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci.
138. Ungar G.: J. exp. Med. 90, 39, 1949
Observation on the release of serum fibrinolysin by specific antigen, peptone and certain polysaccharides.

139. Ungar G.: J. exp. Med. 98, 291, 1953

Activation of profibrinolysin by antigen - antibody-reaction and by anaphyllactoid agents; its relation to complement.

140. Walther G.: Bibl. haematol. Vol 6, 176, 1957

Über Gerinnungswirkung der Haemolyse.

141. Walther G.: Ärztl. Forschung 12, 157, 1958

Untersuchungen über die Fibrinolyse bei haemorrhagischen Diathesen.

142. Walther G.: Zschr. Inn. Med. 13, 102, 1958

Über die Fibrinolyse nach Elektroschock.

143. Weiner A.E.u. a.: Science 110, 190, 1949

The hemostatic activity of amniotic fluid.

144. Weiner A.E.: New England J. of Med. 243, 597, 1950

The pathogenesis of amniotic fluid embolism.

145. Weiner A.E.: Am. J. obstet. gynec. 60, 379, 1950

Coagulation defects associated with premature separation of the normally implanted placenta.

146. Whitby L. u. Britton C.J.C.: Disorders of the blood, Philadelphia 1946. The Blakiston Co.

147. Wiener A.S.: N.Y. St. J. med. 54, 3071, 1954

Newer blood factors and their clinical significance.

148. Wildegans H.: Dtsch. Med. Wschr. 56, 2031, 1930

Die Todesfälle nach Bluttransfusionen.

149. Wille P.: Fol. haemat. N.F.I 230, 1957

Über das Vorkommen eines fibrinolytischen Systems in der Placenta.

150. Wille P.: Ach. für Gyn. 194, 210, 1960

Über den Einfluß sympathicolytischer Substanzen auf die Gerinnungsfunktion während Operation und Narkose.

151. Witte S.: Klin. Wschr. 34, 910, 1956

Die potentielle fibrinolytische Aktivität bei thromboembolischen Erkrankungen.

Lebenslauf

Am 6. August 1939 wurde ich, Ingeborg Dücker, als Tochter des Oberstudienrates Heinrich Dücker und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Rudolph in Bremen geboren. Von September 1945 bis Ostern 1950 besuchte ich die Grundschule in Spiekeroog/Nordsee. Ostern 1950 trat ich in die Quarta der Hermann-Lietz-Schule Schloß Hohenwehrda ein und legte dort am 21. Februar 1957 die Reifeprüfung ab.

Am 1. Mai 1957 begann ich das Medizinstudium an der Universität Frankfurt/M. Im Sommersemester 1958 studierte ich in Tübingen, kehrte aber im Winter 1958/59 wieder nach Frankfurt zurück. Dort bestand ich am 31. Oktober 1959 die ärztliche Vorprüfung. Von Ostern 1960 bis Ostern 1961 besuchte ich die Universität in München. Im Sommersemester 1961 begann ich in der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt unter der Leitung von Prof. Dr. A.W. Schwenzer mit meiner Doktorarbeit. Am 9. Juli 1963 bestand ich in Frankfurt das medizinische Staatsexamen und bin jetzt als Medizinalassistentin am Martin-Luther-Krankenhaus in Berlin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. J. Gerchow	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. E. Heinz	Physiologische Chemie
Prof. Dr. F. Herrmann	Hautklinik
Prof. Dr. K. Herzberg	Hygiene
Prof. Dr. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. P. Holtz	Pharmakologie
Prof. Dr. O. Käser	Frauenklinik
Prof. Dr. R. Mittermaier	Hals-Nasen-Ohren-Klinik
Prof. Dr. W. Rottér	Pathologie
Prof. Dr. A.W. Schwenzer	Frauenklinik
Prof. Dr. D. Starck	Anatomie
Prof. Dr. R. Thiel	Augenklinik
Prof. Dr. K. Weiße	Kinderklinik
Prof. Dr. K. Wetzler	Physiologie
Prof. Dr. J. Zutt	Nervenklinik

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt (Main) zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Veränderungen des fibrinolytischen Potentials nach Konservenblutübertragungen"

in der Universitäts-Frauen-Klinik Frankfurt (Main) unter Leitung von Professor Dr. A.W. Schwenzer mit Unterstützung durch Dr. E. Halberstadt ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt (Main), den 15. Januar 1964

Konzeptions-Prinzip

Prinzip des Konzeptions-Prinzip

Ich erkläre hiermit ausdrücklich, dass ich die

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

Konzeptions-Prinzip (Konzeptions-Prinzip)

